

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
2 août 2001 (02.08.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/55117 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 217/14,

217/16, 217/22, A61K 31/472, A61P 35/02

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/00245

(22) Date de dépôt international :

26 janvier 2001 (26.01.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

P2000 00185

28 janvier 2000 (28.01.2000)

ES

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : ADIR
ET COMPAGNIE [FR/FR]; 1, rue Carle Hébert, F-92415
Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CORTES
MARTINEZ, Diego [ES/ES]; c/339 - n°19, 46182
La Canada, Paterna (ES). CABEDO ESCRIG, Nuria
[ES/ES]; c/Moreira n°9 - 4°, E-12001 Castellon (ES). AN-
DREU ROS, Inmaculada [ES/ES]; c/Valencia n°24 - la,E-46550 Albuixech (ES). BERMEJO DEL CASTILLO,
Almudena [ES/ES]; Avda. Ausias March n°73-2°-p5,
E-46013 Valencia (ES). ATASSI, Ghanem [BE/FR]; 8,
rue Michel Salles, F-92210 Saint Cloud (FR). PIERRE,
Alain [FR/FR]; 9, chemin des Bois Janeaudes, F-78580
Les Alluets le Roi (FR). CAIGNARD, Daniel-Henri
[FR/FR]; 22, avenue de la République, F-78230 Le Pecq
(FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc,
F-78150 Le Chesnay (FR).(74) Représentant commun : ADIR ET COMPAGNIE; 1,
rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) États désignés (régional) : brevet eurasien (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH,
CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, TR).

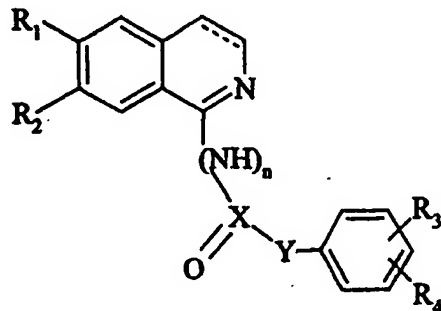
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: NOVEL ISOQUINOLINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(54) Titre : NOUVEAUX DERIVES D'ISOQUINOLEINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(1)

(57) Abstract: The invention concerns a compound of formula (I) wherein: R₁ represents an alkoxy group, optionally substituted, alkenyloxy or arylalkyloxy group; R₂, R₃ and R₄, identical or different, represent each a hydrogen or halogen atom or a hydroxy, alkoxy, tosyloxy, alkyl, arylalkyloxy, nitro or amino group, optionally substituted; — represents a single or double bond; n represents 0 or 1; X represents a carbon atom or a -S(O)- group; Y represents a bond, an alkylene, alkenylene or -NH- group; its isomers and its addition salts to a pharmaceutically acceptable acid. The invention is useful for preparing medicines.

(57) Abrégé : Composé de formule (I), dans laquelle:

R₁ représente un groupement alkoxy éventuellement substitué, alkényloxy ou arylalkyloxy, R₂, R₃ et R₄ identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy, tosyloxy, alkyle, arylalkyloxy, nitro ou amino éventuellement substitué, — représente une liaison simple ou double, n représente 0 ou 1, X représente un atome de carbone ou un groupement -S(O)-, Y représente une liaison, un groupement alkylène, alkénylène ou -NH-, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

WO 01/55117 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

NOUVEAUX DERIVES D'ISOQUINOLEINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'isoquinoléines, leur procédé de
préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation
5 en tant qu'anticancéreux.

Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de
nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs
et mieux tolérés.

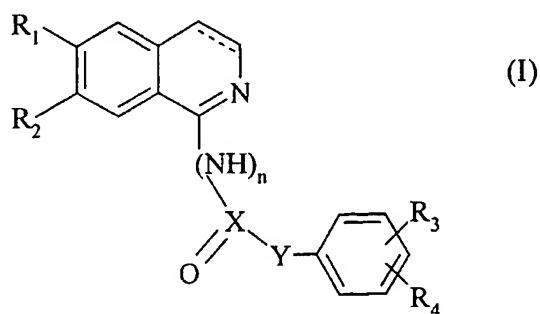
Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés
10 antitumorales particulièrement intéressantes.

En effet, ils agissent sélectivement au niveau de la phase G₁ du cycle cellulaire, période
particulièrement critique pour le devenir de la cellule et dont le contrôle permettrait de
diminuer les risques de formation et de progression d'une tumeur (C.J. Sherr, Cancer Cell
Cycles, Science 1996, 274, 1672-77).

15 Des composés de structure proche ont déjà été décrits dans la littérature, notamment la
papavéraldine dans J. Med. Chem. 1968, 11, 760-764, et la velucryptine et ses dérivés dans
J. Nat. Prod. 1989, 52 (3), 516-521.

En revanche, aucune activité cytotoxique n'a jamais été décrite pour ces dérivés.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- ♦ R₁ représente un groupement alkoxy (C₄-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkényloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou arylalkyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 - 5 ♦ R₂, R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, tosyloxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkyloxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, nitro ou amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),
 - 10 ♦ --- représente une liaison simple ou double,
 - ♦ n représente 0 ou 1,
 - ♦ X représente un atome de carbone ou un groupement -S(O)-,
 - ♦ Y représente une liaison, un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkénylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou -NH-,
- 15 leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

à condition que les composés de formule (I) soient différents de la 6-benzyloxy-7-méthoxy-1-[(4-méthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydroisoquinoléine.

- 20 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

- 25 Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphtyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement

par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, nitro, acyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié ou alkylènedioxy (C_1 - C_2).

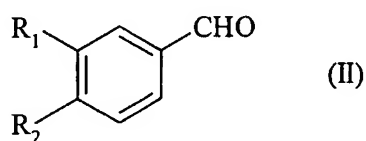
Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels n représente zéro.

5 Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels X représente un atome de carbone.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels Y représente une liaison.

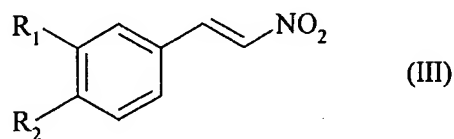
Parmi les composés préférés selon l'invention, on peut citer plus particulièrement la 1-benzoyl-6-benzoyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoline, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



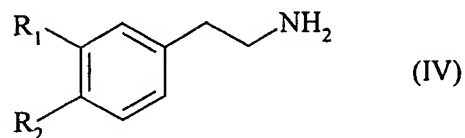
dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que dans la formule (I),

avec le nitrométhane, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

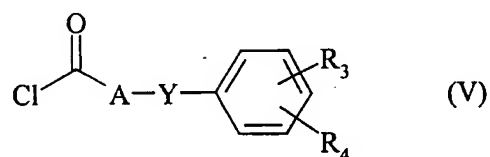
que l'on soumet à un agent de réduction pour conduire au composé de formule (IV) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

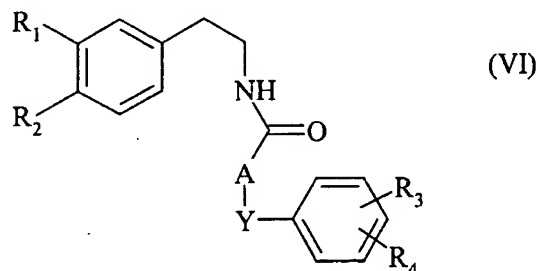
que l'on met en réaction,

5 — soit avec un composé de formule (V) :



dans laquelle Y, R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I), et A représente un atome de soufre ou le groupement $-CH_2-$,

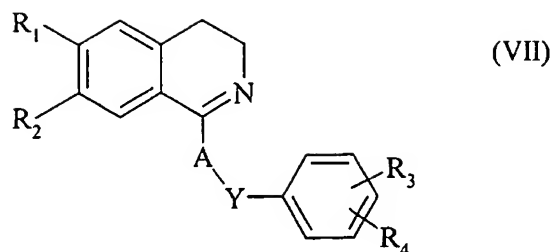
pour conduire au composé de formule (VI) :



10

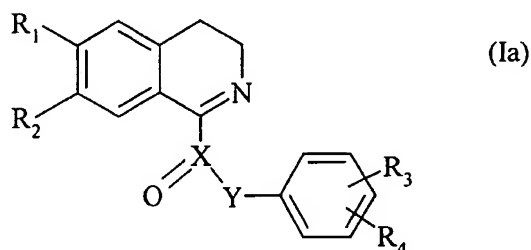
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A et Y ont la même signification que précédemment,

que l'on cyclise en présence de $POCl_3$ pour conduire au composé de formule (VII) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y et A ont la même signification que précédemment,

que l'on soumet à un agent d'oxydation pour conduire au composé de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y ont la même signification que dans la formule (I),

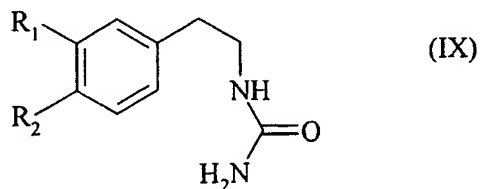
– soit avec un composé de formule (VIII) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction isocyanate,

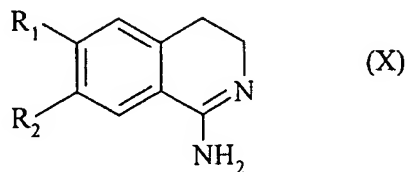
10

pour conduire au composé de formule (IX) :



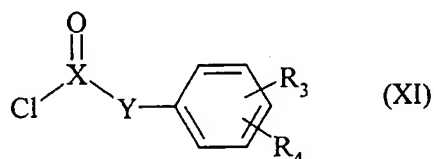
dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

que l'on cyclise en présence de POCl_3 pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

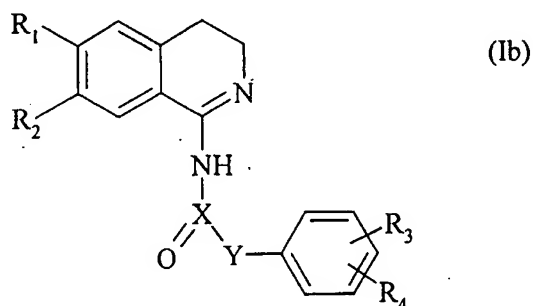
que l'on met en réaction avec un composé de formule (XI) :



5

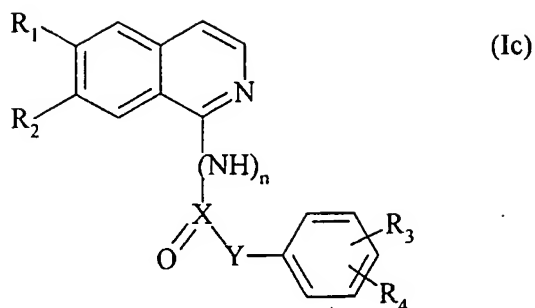
dans laquelle X, Y, R_3 et R_4 ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y ont la même signification que dans la formule (I),

10 composés de formule (Ia) ou (Ib) que l'on soumet, lorsqu'on le souhaite, à un agent d'oxydation pour conduire au composé de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y et n ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (Ia), (Ib) ou (Ic) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I),
que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on
5 sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation,
et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide
pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des
propriétés pharmacologiques intéressantes. Ils ont des propriétés cytotoxiques qui les
10 rendent utiles dans le traitement des cancers.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe
actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non
toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on
pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale,
15 parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés
simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les
suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables,
les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie
20 d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement
associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les préparations A à J conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

- 5 Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

Préparation A : Chlorure de 2-acétoxy-phénylacétyle

- 10 10 Mmoles d'acide 2-hydroxy-phénylacétique sont mises en solution dans la pyridine et l'anhydride acétique, puis le mélange est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après extraction et purification par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 80/20), l'acide 2-acétoxy-phénylacétique obtenu est mis en solution dans le dichlorométhane et du chlorure de thionyle (45 mmoles) est ajouté. Après 3 heures de chauffage au reflux, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante puis évaporé pour conduire au produit attendu.

15 **Préparation B : Chlorure de 3-acétoxy-phénylacétyle**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir d'acide 3-hydroxy-phénylacétique.

Préparation C : Chlorure de 4-acétoxy-phénylacétyle

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation A à partir d'acide 4-hydroxy-phénylacétique.

Préparation D : 3-Benzoyloxy-4-méthoxyphénéthylamine

A 37 mmoles d'hydruure de lithium aluminium en suspension dans l'éther anhydre est

ajoutée, au goutte à goutte et sous atmosphère inerte. une solution de 3-benzyloxy-4-méthoxy- β -nitrostyrène décrit dans J. Nat. Prod. 1998, 61, 709-712 (10 mmoles) dans le tétrahydrofurane. Après 2 heures de chauffage au reflux, de l'eau et une solution aqueuse de soude à 15 % sont ajoutées, le mélange est filtré, la phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane puis les phases organiques rassemblées sont traitées par une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. La phase aqueuse obtenue est alors amenée à pH = 9 à l'aide d'une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 5 %, puis elle est extraite au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée, évaporée et séchée pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile.

10 **Préparation E : 3-Benzyloxy-phénéthylamine**

Stade A : 3-Benzyloxybenzaldéhyde

A 10 mmoles de 3-hydroxybenzaldéhyde en solution dans l'éthanol sont ajoutées 17 mmoles de chlorure de benzyle et 6 mmoles de carbonate de potassium anhydre. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 7 heures, puis évaporé à sec. Du dichlorométhane et une solution aqueuse de soude à 5 % sont ensuite ajoutés, la phase organique est lavée, séchée et évaporée, puis le résidu obtenu est recristallisé pour conduire au produit attendu sous la forme d'aiguilles.

Stade B : 3-Benzyloxy- β -nitrostyrène

A 10 mmoles du composé obtenu dans le stade précédent en solution dans l'acide acétique sont ajoutées 27 mmoles de nitrométhane et 22 mmoles d'acétate d'ammonium. Le mélange est alors chauffé au reflux pendant 4 heures, puis, après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée et le mélange est extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée, évaporée et séchée, puis le résidu obtenu est recristallisé pour conduire au produit attendu sous la forme d'aiguilles jaunes.

Stade C : 3-(Benzyloxy)-phénéthylamine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation D à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Préparation F : 3-[(4-Méthoxy)-benzyloxy]-4-méthoxyphénéthylamine

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation E à partir d'isovanilline et de chlorure de 4-méthoxybenzyle.

Préparation G : 3-Isobutyloxy-4-méthoxyphénéthylamine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation E à partir d'isovanilline et de bromure d'isobutyle.

10 Préparation H : 3-Isopentényloxy-4-méthoxyphénéthylamine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation E à partir d'isovanilline et de bromure d'isopentényle.

Préparation I : 3-Benzyloxy-4-méthylphénéthylamine

- 15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation E à partir de 3-hydroxy-4-méthyl-benzaldéhyde décrit dans Monatsh. Chem. 1962, 93, 566 et de chlorure de benzyle.

Préparation J : 3-Benzyloxy-4-éthoxyphénéthylamine

- 20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans la préparation E à partir de 4-éthoxy-3-hydroxy-benzaldéhyde décrit dans Org. Synth. 1988, VI, 567 et de chlorure de benzyle.

EXEMPLE 1 : 1-Benzoyl-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

A 10 mmoles de 1-benzyl-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine (décrite dans J. Nat. Prod. 1995, 58, 1767-1771) en solution dans l'acétonitrile sont ajoutés 3,5 g de Pd/C à 10 %. Après 50 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 60/40) pour conduire au produit attendu.

MS (IE), m/z (%) : 371 [M]⁺ (36), 280 (61), 266 (4), 105 (25), 91 (100), 77 (27)

EXEMPLE 2 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-6-benzyloxy-7-méthoxy-isoquinoléine

A 10 mmoles du composé décrit dans l'exemple 1 en solution dans le méthanol est ajoutée une solution aqueuse à 20 % d'hydroxyde de potassium. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, du dichlorométhane est ajouté, la phase organique est lavée, séchée puis évaporée. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 60/40), puis transformé en chlorhydrate par ajout d'acide chlorhydrique à 5 % dans le méthanol.

MS (IE), m/z (%) : 369 [M]⁺ (55), 354 (25), 338 (100), 278 (65), 264 (5), 105 (40), 91 (47), 77 (52)

EXEMPLE 3 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(2-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Stade A : N-[3-(Benzyloxy)-4-méthoxyphénéthyl]-2-(2-acétoxyphényl)-acétamide

A 10 mmoles du composé décrit dans la préparation D en solution dans le dichlorométhane et dans la soude aqueuse à 5 % sont ajoutées, au goutte à goutte et à 0°C, 8,5 mmoles du composé décrit dans la préparation A. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est extrait au dichlorométhane, la phase organique est lavée, séchée puis évaporée et le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/dichlorométhane/acétate d'éthyle 20/70/10) pour conduire, après recristallisation, au produit attendu.

Stade B : 1-(2-Acétoxybenzyl)-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

A 10 mmoles du composé décrit dans le stade précédent en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées 40 mmoles d'oxyde de trichlorophosphine. Après 3 heures de chauffage au reflux, le mélange réactionnel est ramené à température ambiante, de l'eau
5 est ajoutée, puis le milieu rendu basique est extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée, séchée puis évaporée et le résidu brun obtenu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4) pour conduire au produit attendu.

Stade C : 1-[(2-Acétoxy)-benzoyl]-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 1 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

Stade D : 6-Benzyloxy-1-[(2-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

A 10 mmoles du composé décrit dans le stade précédent en solution dans un mélange éthanol/eau 3/2 est ajoutée une solution aqueuse à 15 % d'hydrogénocarbonate de sodium,
15 puis le mélange est porté au reflux pendant 3 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 60/40) pour conduire au produit attendu.

Stade E : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(2-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

20 Le composé obtenu dans le stade précédent est salifié par ajout d'acide chlorhydrique à 5 % dans le méthanol, puis le précipité obtenu est filtré pour conduire au produit attendu.

MS (IE), m/z (%) : 387 [M]⁺ (33), 358 (63), 268 (27), 91 (100)

EXEMPLE 4 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(2-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 3.

5 MS (IE), m/z (%) : 386 [MH]⁺ (95), 385 (30), 368 (43), 356 (72), 294 (17), 277 (7),
266 (100), 105 (7), 91 (38), 77 (6)

EXEMPLE 5 : Chlorhydrate de 1-[(3-acétoxy)-benzoyl]-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Stade A : 1-[(3-acétoxy)-benzoyl]-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation D et du composé décrit dans la préparation B.

Stade B : Chlorhydrate de 1-[(3-acétoxy)-benzoyl]-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade E de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

MS (IE), m/z (%) : 429 [M]⁺ (20), 386 (8), 370 (19), 338 (37), 266 (10), 121 (18), 91 (100)

EXEMPLE 6 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(3-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades D et E de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans le stade A de l'Exemple 5.

MS (IE), m/z (%) : 387 [M]⁺ (14), 370 (7), 296 (17), 266 (7), 121 (10), 91 (100)

EXEMPLE 7 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(3-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 6.

5 LC-MS (APCI-NEG), m/z : 384,1 [M-H]⁺, 294,1 (à 0,111 min.)

EXEMPLE 8 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(4-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation D et du composé décrit dans la préparation C.

10 MS (IE), m/z (%) : 387 [M]⁺ (69), 371 (100), 357 (50), 268 (41), 172 (35), 121 (43), 91 (54), 77 (12)
MS (FAB), m/z : 388 [MH]⁺

EXEMPLE 9 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(3,4-diméthoxy)-benzoyl]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation D et de chlorure de 3,4-diméthoxy-phénylacétyle.

MS (IE), m/z (%) : 431 [M]⁺ (82), 400 (75), 340 (63), 312 (64), 268 (39), 165 (71), 91 (100)
LC-MS (APCI-NEG), m/z : 430,00 [M-H]⁺, 340,15, 264,15 (à 1,206 min.)

EXEMPLE 10 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-6-benzyloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation E et de chlorure de phénylacétyle.

MS (IE), m/z (%) : 341 [M]⁺ (17), 250 (27), 236 (4), 234 (6), 105 (18), 91 (100), 77 (18)

EXEMPLE 11 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-6-benzyloxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 10.

EXEMPLE 12 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(4-méthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation E et de chlorure de 4-méthoxy-phénylacétyle.

LC-MS (APCI-NEG), m/z : 370,15 [M-H]⁺, 280,10 et 278,05 (à 0,185 min.)

LC-MS (APCI-POS), m/z : 372,15 [M+H]⁺ (à 0,206 min.)

EXEMPLE 13 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(4-méthoxy)-benzoyl]-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 12.

EXEMPLE 14 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-1-[(3,4-diméthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation E et de chlorure de 3,4-diméthoxy-phénylacétyle.

LC-MS (APCI-NEG), m/z : 400,15 [M-H]⁺, 310,05, 308,05 (à 0,096 min.)

EXEMPLE 15 : 1-Benzoyl-6-[(4-méthoxy)-benzyloxy]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation F et du chlorure de phénylacétyle.

MS (FAB), m/z : 402 [MH]⁺

EXEMPLE 16 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-6-[(4-méthoxy)-benzyloxy]-7-méthoxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 15.

5 MS (FAB), m/z : 400 [MH]⁺, 370, 280, 121

EXEMPLE 17 : 1-Benzoyl-6-isobutyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation G et du chlorure de phénylacétyle.

MS (IE), m/z (%) : 337 [M]⁺ (57), 309 (50), 264 (22), 253 (100), 236 (23), 105 (52), 77 (44)

10 **EXEMPLE 18 : 1-Benzoyl-6-isopentényloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation H et du chlorure de phénylacétyle.

LC-MS (APIES-NEG), m/z : 348,1 [M-H]⁺, 339,1 (à 0,113 min.)

15 **EXEMPLE 19 : N-(6-Benzoyloxy-7-méthyl-3,4-dihydro-1-isoquinolyl)-2-(4-méthoxy-phényl)-acétamide**

Stade A : N-[3-Benzoyloxy-4-méthylphénéthyl]urée

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Org. Synth. 1965, 45, 69 à partir du composé décrit dans la préparation I.

Stade B : 6-Benzoyloxy-7-méthyl-3,4-dihydro-1-isoquinoléinamine

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans le stade précédent.

Stade C : N-(6-Benzoyloxy-7-méthyl-3,4-dihydro-1-isoquinolyl)-2-(4-méthoxyphényl)-
acétamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Pestic. Biochem. Physiol. 1989, 34, 255-276 à partir du composé décrit dans le stade précédent et de chlorure de 4-méthoxyphénylacétyle.

EXEMPLE 20 : N-(6-Benzoyloxy-7-éthoxy-3,4-dihydro-1-isoquinolyl)-4-méthyl-benzènesulfonamide

Stade A : 6-Benzoyloxy-7-éthoxy-3,4-dihydro-1-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A et B de l'Exemple 19 à partir du composé décrit dans la préparation J.

Stade B : N-(6-Benzoyloxy-7-éthoxy-3,4-dihydro-1-isoquinolyl)-4-méthyl-benzènesulfonamide

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Pestic. Biochem. Physiol. 1989, 34, 255-276 à partir du composé décrit dans le stade précédent et de chlorure de p-toluènesulfonyle.

EXEMPLE 21 : 6-Benzoyloxy-1-benzylsulfonyl-7-éthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Stade A : S-Benzyl-3-benzoyloxy-4-éthoxyphénylcarbamothiolate

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Chem. Ber. 1961, 94, 2350, à partir du composé décrit dans la préparation J et du chlorure de l'acide S-benzyl-thioïque décrit dans Chem. Ber. 1956, 89, 2293.

Stade B : 6-Benzoyloxy-1-benzylthio-7-éthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade B de l'Exemple 3 à partir du composé obtenu dans le stade précédent.

Stade C : 6-Benzoyloxy-1-benzylsulfonyl-7-éthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans Synthesis 1995, (9), 1151 à partir du composé décrit dans le stade précédent.

EXEMPLE 22 : (E)-6-Benzoyloxy-7-méthoxy-1-(3-phényl-2-propen-1-one)-3,4-dihydroisoquinoléine

Stade A : (E)-N-[3-Benzoyloxy-4-méthoxyphényléthyl]-4-phényl-3-buténamide

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation D et de chlorure de trans-styrylacétyle.

Stade B : (E)-6-Benzoyloxy-7-méthoxy-1-(3-phényl-2-propen-1-one)-3,4-dihydroisoquinoléine

- 15 A 10 mmoles du composé décrit dans le stade précédent en solution dans le dichlorométhane sont ajoutées 57 mmoles d'oxyde de trichlorophosphine. Après 1 heure 30 de chauffage au reflux, le solvant est évaporé, de l'acétonitrile est ajouté, puis 3,9 g de Pd/C à 10 % et une solution d'hydroxyde d'ammonium à 5 % (130 ml) sont ajoutés. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite
- 20 puis le filtrat est évaporé à sec. Le résidu obtenu est mis en solution dans le dichlorométhane puis la phase organique est lavée, séchée et évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice (éluant : hexane/dichlorométhane/acétate d'éthyle 50/40/10) pour conduire au produit attendu.

RMN ^1H (CDCl_3) :

δ 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 5,21 (s, 2H, OCH_2), 6,73 (s, 1H, CH ar), 7,36 à 7,41 (m, 5H, CH ar), 7,43 (s, 1H, CH ar), 7,64 à 7,67 (m, 5H, CH ar), 7,66 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH), 7,81 (d, $J = 16$ Hz, 1H, CH)

5 RMN ^{13}C (CDCl_3) :

δ 25,3 (CH_2), 47,6 (CH_2), 56,1 (OCH_3), 70,7 (OCH_2), 111,2 (CH ar), 112,3 (CH ar), 119,3 (C IV), 123,1 (CH), 127,1 à 128,9 (CH ar), 131,4 (C IV), 134,7 (C IV), 136,5 (C IV), 145,2 (CH), 146,8 (CH ar), 147,7 (CH ar), 163,5 (C IV), 190,7 (C IV)

EXEMPLE 23 : 1-Benzoyl-6-isobutyloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir de 3-isobutyloxyphénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 24 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-7-méthoxy-6-pentyloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir de 4-méthoxy-3-pentyloxyphénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 25 : 1-Benzoyl-7-méthoxy-6-pentyloxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 24.

EXEMPLE 26 : 1-Benzoyl-6-pentyloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir de 3-pentyloxyphénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 27 : 1-Benzoyl-6-isopentényloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir de 3-isopentényloxyphénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 28 : 1-Benzoyl-6-[(2E)-2-butényloxy]-3,4-dihydroisoquinoléine

- 5 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir de 3-[(2E)-2-butényloxy]-phénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 29 : 1-Benzoyl-6-[(2E)-2-butényloxy]-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine

- 10 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir de 3-[(2E)-2-butényloxy]-4-méthoxyphénéthylamine et du chlorure de phénylacétyle.

EXEMPLE 30 : Chlorhydrate de 1-benzoyl-6-méthoxycarbonylbutyloxy-3,4-dihydroisoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir de 5-[3-(2-aminoéthyl)-phénoxy]pentanoate de méthyle et du chlorure de phénylacétyle.

- 15 **EXEMPLE 31 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-7-méthoxy-1-[(2-tosyloxy)-benzoyl]-3,4-dihydroisoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation D et du chlorure de 2-tosyloxy-phénylacétyle.

**EXEMPLE 32 : 6-Benzyl oxy-7-méthoxy-1-[(3-tosyloxy)-benzoyl]-3,4-dihydro-
isoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades A à C de l'Exemple 3 à partir du composé décrit dans la préparation D et du chlorure de 3-tosyloxy-phénylacétyle.

EXEMPLE 33 : 6-Benzyl oxy-1-[(4-hydroxy)-benzoyl]-7-méthoxy-isoquinoléine

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 2 à partir du composé décrit dans l'Exemple 8.

**EXEMPLE 34 : Chlorhydrate de 6-benzyl oxy-1-[(2-méthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydro-
isoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation E et de chlorure de 2-méthoxy-phénylacétyle.

**EXEMPLE 35 : Chlorhydrate de 6-benzyl oxy-7-méthoxy-1-[(2-méthoxy)-benzoyl]-
3,4-dihydroisoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation D et de chlorure de 2-méthoxy-phénylacétyle.

**EXEMPLE 36 : Chlorhydrate de 6-benzyl oxy-1-[(3-méthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydro-
isoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation E et de chlorure de 3-méthoxy-phénylacétyle.

**EXEMPLE 37 : Chlorhydrate de 6-benzyloxy-7-méthoxy-1-[(3-méthoxy)-benzoyl]-
3,4-dihydroisoquinoléine**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'Exemple 5 à partir du composé décrit dans la préparation D et de chlorure de 3-méthoxy-phénylacétyle.

5 **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**

EXEMPLE 38 : Cytotoxicité in vitro (lignée cellulaire de Leucémie murine L1210)

Les cellules L1210 sont cultivées dans du milieu RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hepes, pH = 7,4. Les cellules L1210 sont réparties dans des
10 microplaques et exposées aux composés cytotoxiques pendant 2 jours. Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res. 1987, 47, 936-942).

Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

15 A titre d'exemple, le composé de l'exemple 26 de l'invention inhibe la prolifération des cellules L1210 avec une IC₅₀ de 1 µM.

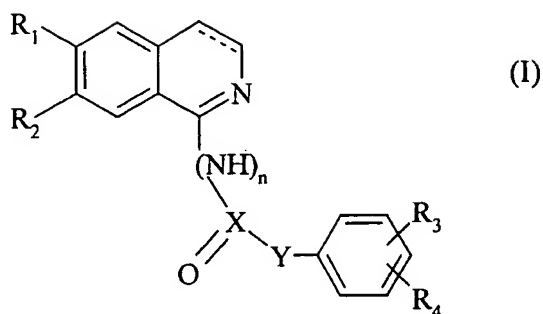
EXEMPLE 39 : Action sur le cycle cellulaire

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 %
20 (V/V), lavées 2 fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml de iodure de propidium. Les résultats sont exprimés en pourcentage des cellules accumulées en phase G1 (cellules témoin = 45 %). A titre d'exemple, le composé de l'exemple 1 induit une accumulation à 78 % des cellules en phase G1 après 21 heures à une concentration de 10 µM.

EXEMPLE 40 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

| | | |
|---|------------------------------|-------|
| | Composé de l'exemple 1 | 10 g |
| | Hydroxypropylcellulose | 2 g |
| 5 | Amidon de blé | 10 g |
| | Lactose..... | 100 g |
| | Stéarate de magnésium | 3 g |
| | Talc | 3 g |

REVENDICATIONS**1. Composé de formule (I) :**

dans laquelle :

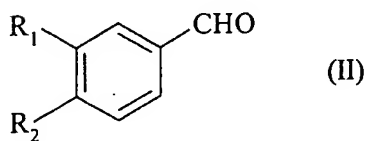
- 5 ♦ R_1 représente un groupement alkoxy (C_4-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), alkényloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou arylalkyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- ♦ R_2 , R_3 et R_4 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupement hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, tosyloxy,
- 10 ♦ alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro ou amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- ♦ \equiv représente une liaison simple ou double,
- ♦ n représente 0 ou 1,
- 15 ♦ X représente un atome de carbone ou un groupement $-S(O)-$,
- ♦ Y représente une liaison, un groupement alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkénylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou $-NH-$,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

à condition que les composés de formule (I) soient différents de la 6-benzyloxy-7-méthoxy-1-[(4-méthoxy)-benzoyl]-3,4-dihydroisoquinoléine.

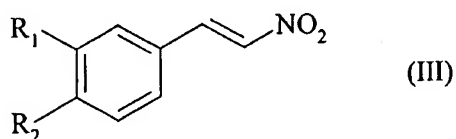
2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que --- représente une liaison simple, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
3. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que = représente une liaison double, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
4. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que n représente 0, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
5. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que n représente 1, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que X représente un atome de carbone, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que Y représente une liaison, ses isomères optiques lorsqu'ils existent ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 1-benzoyl-6-benzyloxy-7-méthoxy-3,4-dihydroisoquinoléine, ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



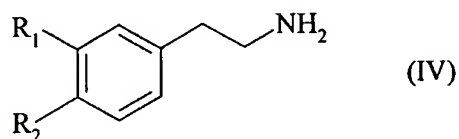
dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que dans la formule (I).

- 5 avec le nitrométhane, pour conduire au composé de formule (III) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,

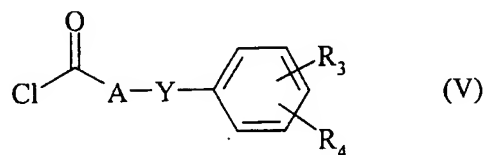
que l'on soumet à un agent de réduction pour conduire au composé de formule (IV) :



- 10 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,

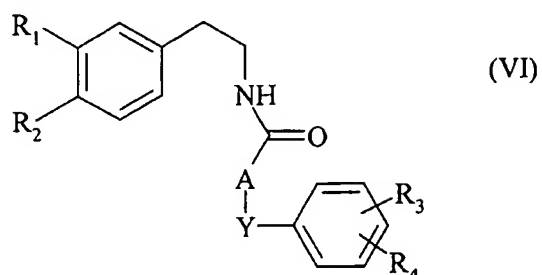
que l'on met en réaction,

- soit avec un composé de formule (V) :



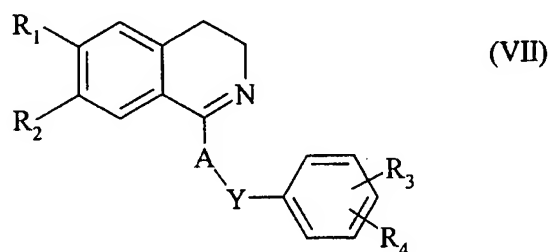
dans laquelle Y, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I), et A représente un atome de soufre ou le groupement -CH₂-,

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A et Y ont la même signification que précédemment,

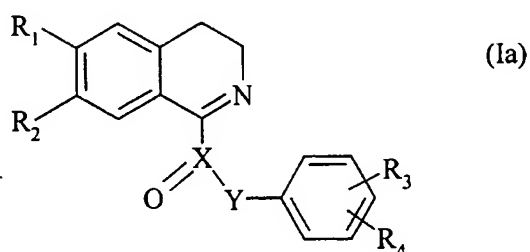
que l'on cyclise en présence de POCl_3 pour conduire au composé de formule (VII) :



5

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Y et A ont la même signification que précédemment,

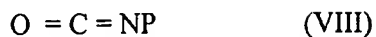
que l'on soumet à un agent d'oxydation pour conduire au composé de formule (Ia), cas particulier des composés de formule (I) :



10

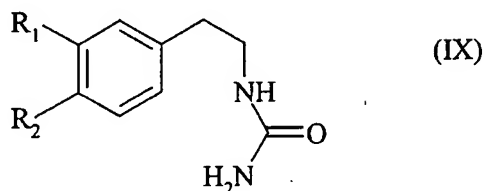
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y ont la même signification que dans la formule (I),

- soit avec un composé de formule (VIII) :



dans laquelle P représente un groupement protecteur de la fonction isocyanate,

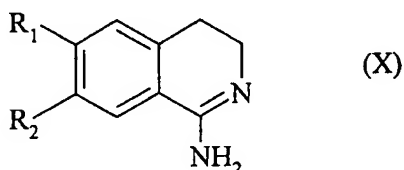
pour conduire au composé de formule (IX) :



5

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,

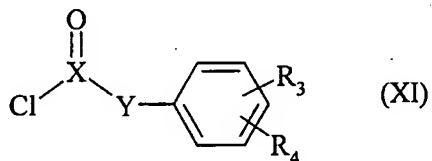
que l'on cyclise en présence de POCl₃ pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,

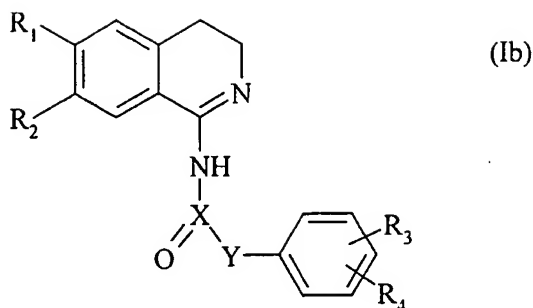
10

que l'on met en réaction avec un composé de formule (XI) :



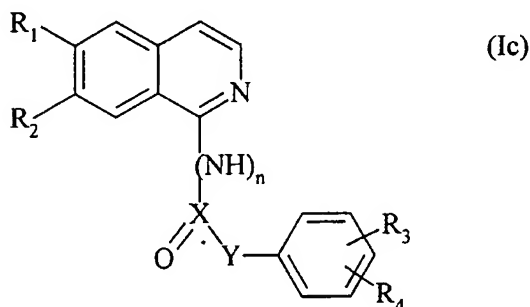
dans laquelle X, Y, R₃ et R₄ ont la même signification que dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (Ib), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X et Y ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (Ia) ou (Ib) que l'on soumet, lorsqu'on le souhaite, à un agent d'oxydation pour conduire au composé de formule (Ic), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (I),

composés de formule (Ia), (Ib) ou (Ic) qui constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10 utile en tant qu'anticancéreux.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D217/14 C07D217/16 C07D217/22 A61K31/472 A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No.. |
|------------|---|------------------------|
| A | LEBCEUF, MICHEL ET AL: "Velucryptine, a new isoquinoline alkaloid from <i>Cryptocarya velutinos</i> " J. NAT. PROD. (1989), 52(3), 516-21 , XP000996313 cited in the application see composite 14 page 518 | 1-10 |
| A | WO 99 20608 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON ;DICKINSON ROGER PETER (GB); FISH PAUL V) 29 April 1999 (1999-04-29) the whole document | 1-10 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 2001

Date of mailing of the international search report

17/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte. l.ional Application No

PCT/FR 01/00245

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9920608 A | 29-04-1999 | AU 727315 B | 07-12-2000 |
| | | AU 1150899 A | 10-05-1999 |
| | | BG 104328 A | 29-12-2000 |
| | | BR 9812922 A | 08-08-2000 |
| | | CN 1275979 T | 06-12-2000 |
| | | EP 1023268 A | 02-08-2000 |
| | | HR 20000217 A | 31-10-2000 |
| | | NO 20001924 A | 15-06-2000 |
| | | PL 340035 A | 15-01-2001 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. e Internationale No

PCT/FR 01/00245

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D217/14 C07D217/16 C07D217/22 A61K31/472 A61P35/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| A | LEBCEUF, MICHEL ET AL: "Velucryptine, a new isoquinoline alkaloid from Cryptocarya velutinosa" J. NAT. PROD. (1989), 52(3), 516-21 , XP000996313 cité dans la demande voir composé 14 page 518 | 1-10 |
| A | WO 99 20608 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON ;DICKINSON ROGER PETER (GB); FISH PAUL V) 29 avril 1999 (1999-04-29) le document en entier | 1-10 |

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mai 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/05/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office European des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schmid, J-C

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 01/00245

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe familles de brevets) (juillet 1992)